

Title	遺伝子発現の非線形ダイナミクス (関数方程式の解のダイナミクスとその周辺)
Author(s)	吉川, 研一
Citation	数理解析研究所講究録 (2002), 1254: 215-226
Issue Date	2002-04
URL	http://hdl.handle.net/2433/41894
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

遺伝子発現の非線形ダイナミクス

京大・理 吉川研一 (Kenichi Yoshikawa)

Department of Physics, Kyoto University,

1. 転写のスイッチング

図1は、長鎖DNAの“凝縮”にともなう、転写活性のスイッチングについての実験例である。加えたスperlミン(4+)の濃度と、 λ ファージDNAの転写反応活性との関連を、図1Aのグラフは示している。スperlミンは、真核細胞、原核細胞を問わず、細胞内に0.1~1 mM程度存在するポリアミンである。スperlミンの添加により、転写反応は一旦活性化され、100~200 μ M付近で最大活性となるが、その後次第に転写産物量は減少する。そして400 μ Mを超えると、突然、転写反応はほぼ完全に阻害されてしまう。図1Bには、同様の反応溶液中(RNAポリメラーゼは未添加)における、 λ ZAPII DNAの蛍光顕微鏡像を示した。これは、溶液と接触しているスライドガラス表面に弱く吸着したDNA分子をそのまま観察したものである。スperlミンが400 μ Mまでの濃度領域では、個々のDNA分子は分散した状態であるが、400 μ Mを超えると多分子のDNAが集合した凝集体が生成する。凝集体が生成すると、転写反応のスイッチはoffとなる。このように、DNAの高次構造の転位がおこると、遺伝子の転写活性はon/off型の変化をすることが分かる。分子生物学の教科書によると、転写反応は、各種の制御因子が特異的な部位に結合する、すなわち“鍵穴に鍵が作用する”、ことにより、制御されていると考えるのが一般的である。これに対し図1の実験は、特異的な制御因子がなくても、on/off的な転写反応のスイッチが可能であることを意味している。従来から、転写・発現の活性とクロマチンの形態との間には、関連性が認められることが知られていた。たとえば、細胞分裂期(M期)の固く凝縮した染色体では、遺伝子活性は抑制されている。それとは対照的に、DNAが“凝縮”することにより活性化されるような例も知られている(トポイソメラーゼ反応¹, λ ファージDNA自己環化過程², 大腸菌RNAポリメラーゼ反応³, など)。このように、DNAやクロマチンの“凝縮”(condensation)と、その生物活性との関連は不明の点が多い。実は、比

較的最近まで、DNAの凝縮転移（DNA condensation）については、その理解が不正確であった⁴。1990年代半ばになり、数10 kbp以上のサイズのDNAは、on/off型の著しく不連続な転移をすることが明らかになった⁵⁻⁷。さらに最近になって、凝縮状態の構造に多様性があることも、わかってきた。本稿では、長鎖DNA分子が示す多彩な構造変化とその遺伝子活性との関連を、私達の「仮説」⁸もおりまぜながら、論じることにはしたい。

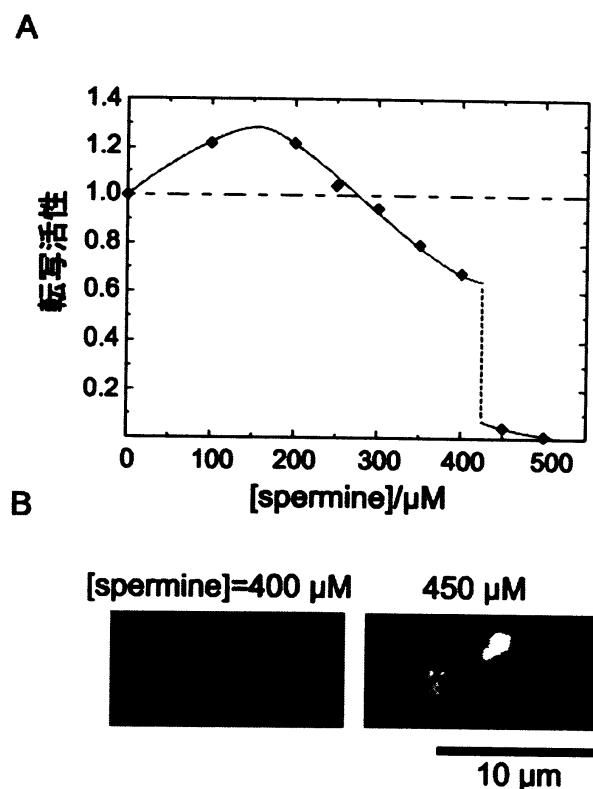


図 1. 転写活性のスイッチング。(A)スベルミン濃度に依存した転写量の変化. ZAPII DNA (40 kbp, T7 プロモータをもつ)を T7 RNA ポリメラーゼにより、37℃で 1 時間転写した後、転写産物を蛍光強度 (RiboGreen) で定量。[spermine] = 0 μM における転写産物量を基準とする。(B) λ ZAPII DNA の蛍光顕微鏡像。溶液と平衡にあるガラス表面上の DNA を DAPI で可視化。

2. 高次構造の多様性

2.1 構造のスイッチング

長鎖DNAが折り畳まれる時には、on/off型の、明確に不連続な転移となる⁵⁻¹¹。図2の蛍光顕微鏡像は、全長57 μm (166 kbp) のT4 DNAが水溶液中で様々な特徴的な形態をとることを示しているが、これらの構造の間ではon/off のスイッチングがおこる。図2Aはランダムコイルの形態のDNAの蛍光像である。ここでDNA は、ミクロには

太さが2 nmの剛直な2重らせんであるが、分子鎖全体としては広がったランダムコイル状の構造をとることに注意したい¹¹。このようなコイル状態のDNA溶液に、凝縮剤（多価陽イオン、PEGなどの水溶性高分子、CTABなどの界面活性剤）を加えると、個々のDNA分子がon/off的に転移して凝縮した状態（グロビュール）をとるようになる。図2Bはポリアミン（スぺルミジンやスぺルミン）の添加によって生じた凝縮構造である。観測している光の波長が0.4 μm であることに加えて、高感度カメラ（SIT）の特性による約0.3 μm の“にじみ効果”のため、図2Bの光の粒の大きさは、実際の凝縮構造よりもかなり大きく見えている。蛍光顕微鏡での観察では、図2Bのようなグロビュールは、コイル状態のものよりも、より激しいブラウン運動（並進の熱運

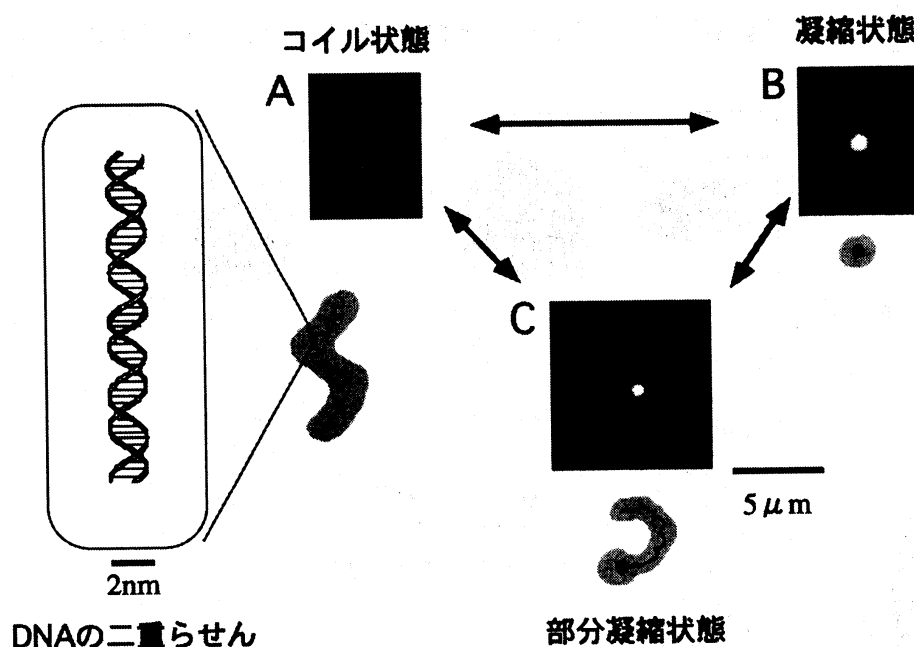


図 2. 蛍光顕微鏡観察で観察される単一 DNA 分子の高次構造変化 (T4 DNA, DAPI で染色). (A) コイル状態. 二重らせん DNA はミクロには剛直であるが粗視化するとランダムコイル様の構造をとる. (B)凝縮状態 (グロビュール). (C)部分凝縮状態 (単一分子鎖内にコイルとグロビュールが共存).

動)をしている。ブラウン運動の計測から流体力学的半径を求めると、50~100 nm程度であることが明らかとなっている。このことからコイルとグロビュールの間の転移は、 10^4 ~ 10^5 倍程度の不連続な密度変化を伴った1次相転移現象であると言える。一方、アミノ側鎖を有するポリエチレングリコール(PEG-A)を作用させたり¹²、高塩濃度条件下でスぺルミンやスぺルミジン¹³を作用させると、コイルからグロ

ビュールへ転移は一度にはおこらず、途中に“部分凝縮構造”が出現する(図2C)。これは、単一DNAの分子鎖上で、折り畳まれた部分と広がった部分が共存している状態で、「分子鎖内相分離」状態と考えることができる。この「分子鎖内相分離状態」は、準安定状態ではなく平衡構造であることに注意したい^{12,13}。

2.2 折り畳みの形態

上記のような溶液中での構造変化の特徴を知ったうえで、電子顕微鏡により凝縮構造のミクロな観察を行った。図3には、種々の凝縮剤の作用によって生じるDNAの折り畳み構造の電子顕微鏡像を示した。スperlミジン(+3)、スperlミン(+4)やコバルト(+3)などの多価カチオンを加えて長鎖DNAを凝縮させると、ロッドやドーナツ(トロイド)状の形態をとる(図3B)¹¹。トロイドとロッドは、共にDNA鎖が規則正し

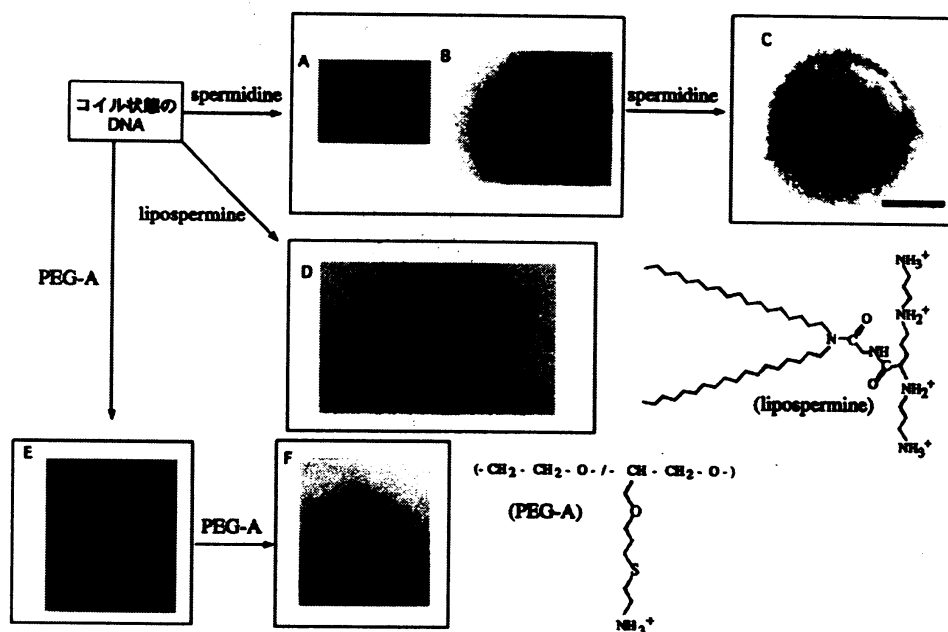


図3. 種々の凝縮剤の作用によって生じるDNA凝縮構造の透過型電子顕微鏡像。(A)ロッド (B)トロイド (C)巨大トロイド(D)糸巻き様(E)部分凝縮体(F)球状凝縮体。(A)はλファージ DNA, (B)–(F)はT4 ファージ DNA. スケールバーは 100 nm.

く折り畳まれてできる結晶体であると考えられ、共存して観察されることが多いが、その相対比は、凝縮条件に依存して変化する。また、図3Cに示したように高濃度のスperlミジンを作用させてDNAセグメント間の引力が弱くなる条件下では、膨潤したトロイドが生成する¹⁴。なお高分子鎖一般について、分子鎖の堅さや凝縮力(セグ

メント同士の引力)に依存した、折り畳み構造変化の相図については、別の場所で理論的な考察を行なっているので参考にされたい^{15,16}。図3Dは、スperlミンを親水性の頭部とするカチオニックリピッドであるリポスperlミンとDNA複合体の構造を示している。DNAが高次のらせんをとりながら、糸巻き様の形態をとっていることが分かる¹⁷。リポスperlミンは、遺伝子導入試薬Transfectam (トランスフェクタム)として市販されており、高い導入効率を示すことが知られている¹⁸。溶液中での蛍光顕微鏡による観察で、DNA・リポスperlミン複合体は、複合体同士が集合してネットワーク構造を形成することが明らかとなった¹⁷。一方、DNA・スperlミン複合体の凝縮高次構造はドーナツ状のトロイド構造で、DNA・リポスperlミン複合体に見られるようなネットワーク構造を形成せず、遺伝子導入・発現活性も全く認められない。このことから、複合体の凝縮高次構造をどのように制御するかが、遺伝子導入・発現効率を上げるためのキーポイントとなっていることが示唆される¹⁷。図3Eは、PEG-Aによってひきおこされた分子鎖内相分離体の電子顕微鏡像である¹²。このように凝縮の条件を制御することにより、長鎖DNA分子からは多彩なナノ構造体を創り出すことができる。

2.3 真珠の首飾り

図4には、ヒストンH1を作用させたときのT4 DNAの蛍光顕微鏡像を示した¹⁹。DNA鎖に沿って、数kbpのサイズの折り畳まれた部分(ミニグロビュール)が繰り返し現れ、その間をコイル状の構造がつなぐといった、いわゆる“真珠の首飾り”(=pearling)様の凝縮構造をとっていることが分かる。これは、部分凝縮の単位構造が小さくなった結果、単一のDNA分子に沿って多数のミニグロビュールが生じるようになったものと考えられる。この、DNA・ヒストンH1複合体は、塩濃度に依存してその構造を著しく変化させる。図4Aの高塩濃度(2 M NaCl)溶液中では、ランダムコイル状のコンフォメーションをとっているが、これはDNAからヒストンH1が解離していることを示唆している。0.2 M NaCl溶液中では、二つのミニグロビュールがコイル状の部分を通じて繋がり、全体的にはサイズが小さくなっている(図4B)。さらに低塩濃度の50 mM NaCl溶液中では、伸展したpearling構造をとっている(図4C)。低塩濃度条件では、ミニグロビュールがよりコンパクトに凝縮しており、イオンの遮蔽効果が弱いために静電反発が顕著になり、そのためにこのように伸展した構造が観測されるものと考えられる。HuangとColeは、クロマチン中では、“脱凝縮”し

ている部分ではヒストンH1が少なく，“凝縮”している部分ではヒストンH1が多く分布していることを見出し，その結果をin vivoでの遺伝子活性と関連づけて議論している²⁰．今後，ヒストンH1が誘起する部分凝縮構造について，その生物学的な意味を探ることは大きな意味があるものと思われる．

なお，レーザートラップ法を用いることにより，個々のDNA分子を，なんらの修飾を行うことなく搬送することができる．そこで，このようなDNA・ヒストンH1複合体の高次構造の塩濃度依存性を利用して，レーザーで異なる塩濃度の間を搬送することにより，pearling 構造を“その場”で制御することが可能となることを指摘しておきたい²¹．本方法は，ピペットで試料を移し取る等の生化学実験操作を行うことなく，無接触で長鎖DNA分子の搬送及び構造制御が可能であることを示したものであり，今後の発展が期待される．

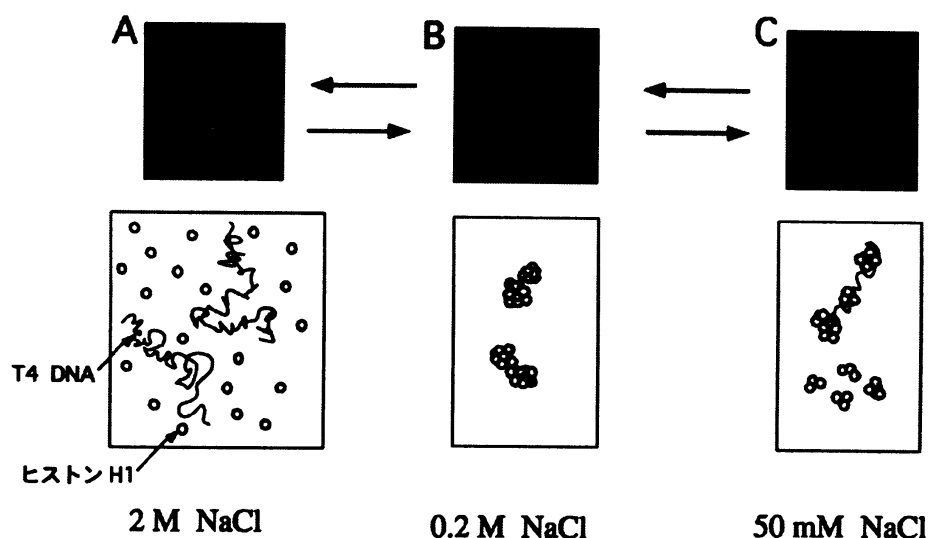


図 4. 塩濃度に依存した T4 DNA・ヒストン H1 複合体の高次構造変化.

3. 多少理屈っぽくなりますが⁸

3.1 硬い分子鎖が折り畳まれると

DNAは高度に荷電した高分子であるので，水溶液には良く溶ける（良溶媒）．長さが100 nm程度まで（あるいは300 bp以下のサイズ）の2重らせんDNAは，水中では剛直な細長い棒のような性質を示す．いま，高分子がどの程度の長さまで剛直であるのかをあらわす尺度として持続長 l （分子鎖に沿っての角度相関が $1/e$ になる長さ； e は自然対数の底）をとり， l の2倍の長さ λ を単一セグメントの長軸長(Kuhn長)とする．すると，全長が L である長鎖高分子が良溶媒中に存在している時のコンフォーメーシ

ジョンは、長さが $\lambda (= 2\ell)$ である $N (= L/\lambda)$ 個のセグメントが、どの方向にも自由に回転できるジョイントで繋がったものとしてモデル化することができる。2重らせんDNAでは、 $\lambda \approx 100$ nm程度であるので、数10キロ塩基対(kbp)以上の、巨大なDNA分子は水に溶けると、全体としてはランダムなコイル状の形態をとる(図2参照)。その時の、コイル状の分子鎖の広がり R_c とすると、 $R_c \approx \lambda N^{3/5}$ の関係がある⁶。なお、ここで長鎖DNA分子の高次構造が“コイル”状になると言っても、ミクロには剛直な2重らせん構造は保持されていることに注意しよう。一方、DNAがコンパクトに折り畳まれた時には、その体積はセグメントの数 N に比例するので、セグメントの断面積を s とすると、折り畳まれた状態のサイズ R_p は、 $R_p \approx (\lambda s N)^{1/3}$ となる。コイル状に広がった状態と、コンパクトに折り畳まれた時の、セグメント密度を、それぞれ ρ_c 、 ρ_p とすると、 $\rho_p/\rho_c \approx (R_c/R_p)^3$ である。いま、高分子鎖の硬さをあらわすパラメータとして $\xi = \lambda^2/s$ をとると、 $\rho_p/\rho_c \approx \xi N^{4/5}$ となる。これは N が大きくなると、両方の状態の間で著しい密度の違いが生じることを意味している。2重らせんDNAの直径は約2 nmであるので、硬さのパラメータは $\xi \approx 3 \cdot 10^3$ 程度である。すると $N = 100$ 程度のDNA(30 kbp)では、 $\rho_p/\rho_c \sim 10^5$ 、すなわち10万倍程度の密度変化となることが予想され、第2節で述べた単一分子鎖観察の結果と対応する。100℃、1気圧で、蒸気が液体の水になる時の密度変化は、約2千倍であることを考えると、DNAの折り畳みに伴う密度変化がいかに激烈なものであるかが分かる。

3.2 荷電があると

硬い分子の紐は、折り畳み前後の密度変化が極めて大きいことが明らかとなった。次に考えたい問題は、転移の過程で密度がどのように変わるのか、すなわち転移が連続か不連続かといった事である。コイル状態のDNAは高度に負に荷電しているので、高密度に折り畳まれるためには水中の対イオンやポリカチオンとDNA鎖上のリン酸基が、イオン結合を形成することにより、負荷電が中和されなければならない²²。折り畳み転移の起こる近傍では、コイル状態のDNAのセグメント同士の2体の相互作用は斥力的であり、熱ゆらぎによりセグメント同士が接触してもすぐに離れてしまう。このときDNA分子は広がったコイル状態か、高密度に折り畳まれた状態かどちらかを選び、その中間的な状態は存在できない。もし2体の相互作用が引力的であると、転移の近傍では、一時的であれセグメント同士が接着し、架橋を作ることになる。すると、高分子鎖の中にネットワークが生じることになり、結果として連続的

な転移となるはずである (Floryらが提唱した, 2体の相互作用が引力的となることによって分子鎖の折り畳みが進行するとする, 連続的なコイル-グロビュール転移の描像⁶⁾). DNAの単一分子鎖観察では, 明確な不連続性が認められるので, コイル状態のDNAでのセグメント間の2体相互作用は, 転移領域でも反発的であるはずである. それに対して, DNAが折り畳まれた状態は高密度になっており, セグメントの電気的な中性化がおこっている. このような転移の特徴を, 平均場理論の言葉で書きあらわすと次のようになる. すなわち単一の高分子鎖の自由エネルギーを密度展開 (ビリアル展開) で表した時に, 第2ビリアルの係数は正のままで留まり, 3次以上の高次の項が負となることにより凝縮転移がおこる (対イオンや荷電の効果を繰り込んだビリアル展開を考えていることに注意). 式で表してみると, 1本の高分

$$F = \mu(\eta^{-2/3} + \eta^{2/3}) + N(B\eta + C\eta^2 + D\eta^3) \quad (1)$$

子鎖を考え, η をセグメントの密度とし, μ を弾性に関するパラメータとすると, 自由エネルギーは(1)式のように書ける.

右辺の第1項は弾性項, 第2項は相互作用項で B , C , D はそれぞれ第2, 第3, 第4ビリアル係数であり, 自由エネルギーは kT の単位で表している. 上記の議論により, 転移領域では第2ビリアル係数 $B > 0$. 考察を簡単にするために, 密度が高いときに引力的になる効果を, 第3ビリアルを $C < 0$ とすることにより取り入れる. このとき自由エネルギーが発散することを避けるために, 第4ビリアルは, $D > 0$ にならなければいけない. (1)式で η が小さい時 ($\eta = 0$ の近傍) には, 弾性項が支配的でありコイル状態に相当する極小が存在する. η が大きくなると第2項が支配的となり, 高密度状態側の自由エネルギー極小に落ち着くことになる. このように荷電をもつ高分子は, 密度(order parameter)に対して自由エネルギーが2つの極小をもつようになる. 換言すると一般に“硬い”荷電高分子は, on/off型の一次相転移を示すものと予想される.

3.3 残留荷電のいたずら

数10 kpb以上のDNA分子は, コイル状態と凝縮状態の2状態間でon/off型の転移をすることが実験・理論両面から明らかとなった. ところで凝縮状態といっても, 凝縮条件や加える化学物質に依存して, 多彩な形態をとり, その体積も大きく変化する. 凝縮状態でも折り畳みがルーズな場合には, その内部に溶媒が侵入しているものと思われる (図2, 3参照). すると凝縮体の内部に埋もれていた電離性の残基から

イオンが解離し、内部にわずかに荷電が残留するようになる。一般に Q の荷電を持つ半径 r の物体のクーロンエネルギーは $U_{ele} \approx Q^2/r$ である。いま、 $Q \propto N$, $r \propto N^{1/3}$ であるとする、 $U_{ele} = aN^{5/3}$ と表せる (a は正の定数)。一方、凝縮体同士の引力による安定化エネルギーは、 N に比例するとして、 $U_{int} = -\epsilon N$ (ϵ は正の定数) であるから、全エネルギーは、(2)式のようになる。

$$U = -\epsilon N + aN^{5/3} \quad (2)$$

この関係より $N_c = (\epsilon/a)^{3/2}$ 以上の大きさの N (長鎖高分子) では、凝縮構造が不安定化する。このためDNA分子は、凝縮した部分とコイル部分が共存した、分子内相分離構造をとるようになる。 ϵ は凝縮剤の濃度や媒質中のイオン濃度にも依存するので、それらが変化した時の高次構造変化にも同様のシナリオ (部分凝縮構造の生成) が考えられる。また N がさらに大きくなる (あるいは ϵ が小さくなる、あるいは残留荷電が大きくなる) と、図4に示したようなpearling構造が生成することも理論的に予測できる。

4. 高次構造と環境との対話：仮説

長いDNA分子は、気体に相当するコイル状態と凝縮状態との間で、on/offのスイッチングを示し、そして凝縮状態のなかでも、固体の結晶のように固く折り畳まれたものと、液体的なルーズなものがあることを述べた。このような長鎖DNAの特質は、DNAとヒストン複合体、すなわち、長いヌクレオソームの鎖に対しても成り立つものと考えられる。DNAやクロマチンが、秩序正しく、固く凝固した時には、内部の残留電荷はゼロとなり、分子鎖全体が安定な構造体を形成する。そのため、遺伝子活性のスイッチはoffとなる。それに対して、ルーズに凝縮した場合には、残留電荷のために相分離がおこり、一部分がコイル状にほどけ、凝縮相との間で動的な平衡状態が出現する。クロマチン構造における、ヌクレオソームおよびその上位階層のらせんは、左巻きであるので²³、凝縮相を“足場”にして、部分的にほどけて生じたコイル状態には、2重らせんをゆるめる方向へのねじりの応力がかかり、熱ゆらぎも増大する²⁴。このことは、ほどけているコイル部分では、その遺伝子活性が大きく上昇することを示唆する(図5参照)。DNAの高次構造のスイッチングは、数10 kbpからMbp程度の領域について生じるものと考えられることから、数10から数100個の遺伝

子を含むDNA鎖の部分がon/offスイッチングをすることになる。そして高次構造のスイッチはゲノム上の遺伝子集団の活性にon/offの変化をひきおこすであろう。

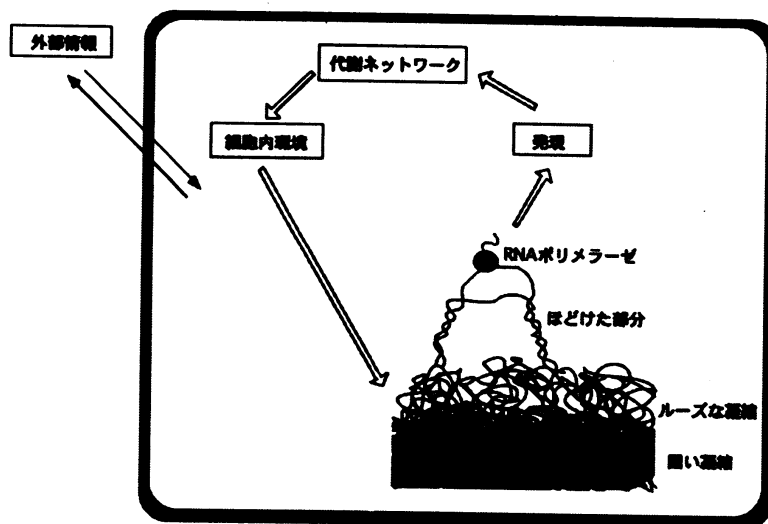


図 5. DNA の高次構造と環境との対話 (仮説). ルーズに凝縮した部分はほどけた部分との共存状態をとる. ほどけた部分の転写活性は増大し, 従ってその近傍の遺伝子群の発現も亢進する. 発現したタンパクは細胞内の代謝反応のネットワークの形成に寄与し, 外部環境の影響を受けながら, 細胞内の環境がダイナミックに変化する. このような細胞内環境の変化は, DNA の高次構造の転移を引き起こし, 遺伝子活性がスイッチする.

細胞は、ルーズに凝縮した状態を作り出すために、ヒストンのリン酸化・アセチル化などを利用したり、ヒストンH1タンパク質の量をコントロールしているのではないだろうか。ここで重要なことは、DNAの高次構造のスイッチングは、無機イオン²⁵、ポリアミン^{10,13}、水溶性の高分子のPEG⁹（混雑効果）や、ATP²⁶、RNA²⁷などの、DNAに対して非特異的な作用をする分子やイオンが引き起こすということである。すなわち細胞内環境の変化が、DNAの高次構造をスイッチして、遺伝子群を集団的にon/offすることができる。生きた細胞では、このような非特異的な制御のメカニズムと、個々の遺伝に対する特異的な相互作用の機構（鍵と鍵穴の関係）が、車の両輪として働いているものと思われる。このような私たちの仮説と関連しているものとして、飢餓状態にある大腸菌が、非酵素的に、つまり物理化学的に染色体DNAを相転移させ、ゲノムを保護するという最近のMinskyらの報告がある²⁸。またドーリー（クローン羊）の実験²⁹では、飢餓によって引き起こされる細胞の脱分化を利用したことも注目される。試験管内での反応とは異なり、細胞内の微小空間中では、荷電高分子と環境とのクロストークの効果がより著しくなるものと予想される^{30,31}。細胞内の環境

要因によるDNAの高次構造転移と、その遺伝子機能との関連を解明することは、生命科学に残された大きな課題の一つとなっている。

謝辞

本稿は、吉川祐子氏（名古屋文理短期大学 食物栄養学科）、湊元幹太氏（名古屋大学大学院 人間情報学研究科）の協力のもとに作成されたものである。

[参考文献]

- 1) Krasnow, M. A. and Cozzarelli, N. R. (1982) *J. Biol. Chem.* **257**, 2687-2693.
- 2) Jary, D. and Sikorav, J.-L. (1999) *Biochemistry* **38**, 3223-3227.
- 3) Baeza, I., Gariglio, P., Rangel, L. M., Chavez, P., Cervantes, L., Arguello, C., Wong, C. and Montañez, C. (1984) *Biochemistry* **26**, 6387-6392.
- 4) Bloomfield, V. B. (1996) *Curr. Opin. Struct. Biol.* **6**, 334-341.
- 5) Yoshikawa, K., Takahashi, M., Vasilevskaya, V. V. and Khokhlov, A. R. (1996) *Phys. Rev. Lett.* **76**, 3029-3031.
- 6) 吉川研一 (1994) 生命現象と物理学（北原，田中編），pp.40-63，朝倉書店，東京。
- 7) Yoshikawa, K. (2001) *Adv. Drug Deliv. Rev.* **52**, 235-244.
- 8) Yoshikawa, K., *J. Biol. Phys.*, in press.
- 9) Vasilevskaya, V. V., Khokhlov, A. R., Matsuzawa, Y. and Yoshikawa, K. (1995) *J. Chem. Phys.* **102**, 6595-6602.
- 10) Takahashi, M., Yoshikawa, K., Vasilevskaya, V. V. and Khokhlov, A. R. (1997) *J. Phys. Chem. B* **101**, 9396-9401.
- 11) Yoshikawa, K. and Yoshikawa, Y. (2002) Pharmaceutical Perspectives of Nucleic Acid-Based Therapy (Mahato, R. I. and Kim, S. W., eds), in press, Taylor & Francis Group, London.
- 12) Yoshikawa, K., Yoshikawa, Y., Koyama, Y. and Kanbe, T. (1997) *J. Am. Chem. Soc.* **119**, 6473-6477.
- 13) Takagi, S., Tsumoto, K. and Yoshikawa, K. (2001) *J. Chem. Phys.* **114**, 6942-6949.
- 14) Yoshikawa, Y., Yoshikawa, K. and Kanbe, T. (1999) *Langmuir* **15**, 4085-4088.
- 15) Noguchi, H. and Yoshikawa, K. (1997) *Chem. Phys. Lett.* **278**, 184-188.

- 16) Noguchi, H. and Yoshikawa, K. (1998) *J. Chem. Phys.* **109**, 5070-5077.
- 17) Yoshikawa, Y., Emi, N., Kanbe, T., Yoshikawa, K. and Saito, H. (1996) *FEBS Lett.* **396**, 71-76.
- 18) Behr, J. P., Demeneix, B., Loeffler, J. P. and Perez-Mutul, J. (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **86**, 6982-6986.
- 19) Yoshikawa, Y., Velichko, Y. S., Ichiba, Y. and Yoshikawa, K. (2001) *Eur. J. Biochem.* **268**, 2593-2599.
- 20) Huang, H. C. and Cole, R. D. (1984) *J. Biol. Chem.* **25**, 14237-14242.
- 21) Yoshikawa, Y., Nomura, S.-i. M., Kanbe, T. and Yoshikawa, K. (2000) *Chem. Phys. Lett.* **330**, 77-82.
- 22) Yamasaki, Y., Teramoto, Y. and Yoshikawa, K. (2001) *Biophys. J.* **80**, 2823-2832.
- 23) Calladine, C. R. and Drew, H.R. (ワット富士子, 西村善文訳) (1996) なぜ遺伝子はらせんを巻くのか, 共立出版, 東京.
- 24) Sakaue, T., Yoshikawa, K., Yoshimura, S. H. and Takeyasu, K. (2001) *Phys. Rev. Lett.* **87**, 078105
- 25) Yamasaki, Y. and Yoshikawa, K. (1997) *J. Am. Chem. Soc.* **119**, 10573-10578.
- 26) Makita, N. and Yoshikawa, K. (1999) *FEBS Lett.* **460**, 333-337.
- 27) Tsumoto, K. and Yoshikawa, K. (1999) *Biophys. Chem.* **82**, 1-8.
- 28) Frenkiel-Krispin, D., Levin-Zaidman, S., Shimoni, E., Wolf, S. G., Wachtel E. J., Arad, T., Finkel, S. E., Kolter, R. and Minsky, A. (2001) *EMBO J.* **20**, 1184-1191.
- 29) Wilmut, I., Schnieke, A. E., McWhir, J., Kind, A. J. and Campbell, K. H. (1997) *Nature* **385**, 810-813.
- 30) Takagi, S. and Yoshikawa, K. (1999) *Langmuir* **15**, 4143-4146.
- 31) Tsumoto, K., Nomura, S.-i. M., Nakatani, Y. and Yoshikawa, K. (2001) *Langmuir* **17**, 7225-7228.